

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-229934

(43) 公開日 平成5年(1993)9月7日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/00	D	7329-4C	
	9/127	R	7329-4C	
	9/16	K	7329-4C	
	9/51		7329-4C	
	47/32	C	7433-4C	

審査請求 未請求 請求項の数2(全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-32078

(22) 出願日 平成4年(1992)2月19日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成3年10月15日
 社団法人高分子学会発行の「高分子学会予稿集40巻」に
 発表

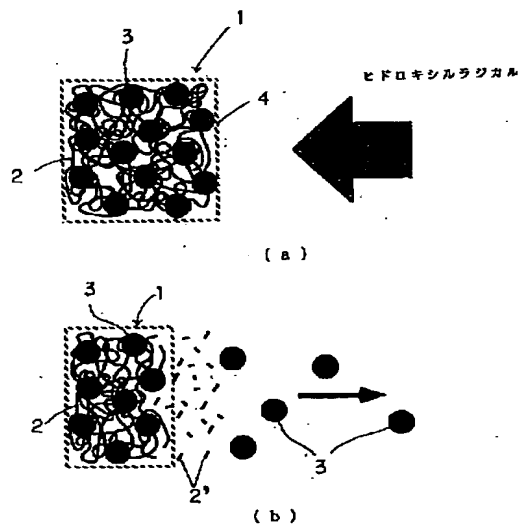
(71) 出願人 390014535
 新技術事業団
 東京都千代田区永田町2丁目5番2号
 (72) 発明者 桜井 靖久
 東京都杉並区永福3-17-6
 (72) 発明者 岡野 光夫
 千葉県市川市国府台6-12-12
 (72) 発明者 由井 伸彦
 東京都日野市日野台2-3-22
 (74) 代理人 弁理士 田中 宏

(54) 【発明の名称】 不均質構造薬物放出デバイス

(57) 【要約】

【目的】長期間にわたり薬物を放出し、また炎症等の刺激に応答して薬物の放出を制御する機能を有する不均質薬物放出デバイスを提供する

【構成】表面が分解する親水性高分子ヒドロゲルを担体とし、この担体中に薬物含有ミクロスフィアを分散させてなる不均質薬物放出デバイスである。親水性高分子ヒドロゲルとして、ヒドロキシルラジカルにより表面が分解する親水性高分子ヒドロゲル2を用いると、生体の炎症時に生じるヒドロキシルラジカル4によって、親水性高分子ヒドロゲル2が表面から分解し、この分解に伴って薬物含有ミクロスフィア3が不均質薬物放出デバイス1から放出される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】表面から分解する親水性高分子ヒドロゲルを担体とし、この担体中に薬物含有ミクロスフィアを分散させたことを特徴とする不均質構造薬物放出デバイス。

【請求項2】表面から分解する親水性高分子ヒドロゲルが、ヒドロキシルラジカル作用により表面から分解する親水性高分子ヒドロゲルである請求項1記載の不均質構造薬物放出デバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、長期間にわたり薬物を放出する不均質構造薬物放出デバイスに関する。また本発明は、疾病の症状の変動に応じて、薬物の血中濃度を制御できるようにした、すなわち炎症等疾病の症状の変動に応じて薬物を放出する不均質構造薬物放出デバイスに関する。

【0002】

【従来の技術】従来から、生体内分解性の高分子材料を担体（マトリックス）とし、これに薬物を分散させた薬物放出デバイスが知られている。従来の薬物放出デバイスにおいては、高分子材料を生体内で加水分解により分解させ薬物を放出させるようにしていた。そして、その高分子材料は、加水分解速度を制御する上で水の侵入速度を制御する必要があるためいずれも疎水性であった。しかして、この疎水性高分子材料の分解は高分子材料全体で進行するいわゆるバルク分解であり、分解と同時にクラックや破壊が生起し、表面積が大きく変化する欠点があるため、従来の薬物放出デバイスにおいては、真に高分子材料の生体内分解に基づいて薬物を放出させることは不可能であった。そのため生体内に埋植した後その分解性にもとづいて薬物を長期間に、また制御して放出させることは困難であった。

【0003】また、疾病の症状の変動に応じて、血中の薬物濃度を制御する薬物送達システムも従来から知られている。その一方法として、症状に基づき生体が発するシグナルに応じて生体内分解する性質を有する物質を担体に用い、その分解に応じて薬物を放出させることが検討されている。これまでに、生体内刺激としての、温度、水素イオン濃度（pH）などに応じて薬物放出を制御する物質に種々の高分子物質が検討されてきたが、こうした薬物放出制御はいずれも薬物の拡散あるいは溶解性を高分子物質によって変化させようとするものであった。ところが、一般にこれらの生体内分解性高分子物質は、上述の如く、その分解機構がいずれも加水分解によっているため、その分解性を生体内でON-OFF制御することは不可能である。更に、こうした生体内分解性高分子物質では、その高分子物質材料中への水の侵入速度に比べ加水分解速度が非常に遅いことから、結果として薬物放出は、高分子物質材料の分解の進行に伴う形

状の変化（クラックの生成、破壊など）による表面積の変化によっても影響され、薬物放出量を制御することは極めて困難であった。そのため、生分解性高分子物質による刺激応答性薬物放出の制御は事実上不可能であった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、高分子材料を担体とし、生体内に埋植した後に、高分子材料の分解性にもとづいて、薬物を長期間にわたって且つ制御して放出できる薬物放出デバイスを提供することを目的とし、更に、刺激に応答して薬物の放出を制御できる機能を有する薬物放出デバイスを提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】従来の薬剤担体に用いられてきた生体内分解性高分子物質は、前述のようにいずれも疎水性であったが、本発明者らは、この高分子材料全体が一樣に加水分解進行するバルク分解以外の機構で分解する高分子材料の使用について種々検討し、表面からのみ分解する親水性高分子ゲルを担体に用いことを思い付き、そしてこの親水性高分子ゲルを担体とし、薬物をミクロスフィア中に含有させて安定化してから分散させることによって不均質構造となし、もって、薬物を長期間にわたって放出し得、しかも高分子材料の表面分解にともない薬物放出が律速に行える本発明品を完成した。

【0006】更に本発明者らは、上記の担体に用いる親水性高分子ゲルとして、生体特異的シグナルとして炎症時に一過性に発生する活性酸素であるヒドロキシルラジカル作用によって表面のみから分解される親水性高分子ゲルを使用すると、炎症に応じて親水性高分子ゲルの分解が行われ、この分解に応じて薬物の放出が制御できる、すなわちヒドロキシルラジカルの発生量によって薬物の放出が制御できること知見し、本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、表面から分解する親水性高分子ヒドロゲルを担体とし、この担体中に薬物含有ミクロスフィアを分散させたことを特徴とする不均質構造薬物放出デバイス（請求項1）であり、またこの表面から分解する親水性高分子ヒドロゲルが、ヒドロキシルラジカル作用により表面から分解する親水性高分子ヒドロゲルである不均質構造薬物放出デバイス（請求項2）である。

【0008】本発明について更に詳しく説明する。一般に高分子材料の生体内分解には、高分子材料全体の分解が均一に進行するバルク分解系、高分子材料の表面のみから分解が進行する表面分解系、及びこの両者の混合系が知られている。高分子材料の生体内分解性を量的、時間的に制御するには材料の表面分解性が不可欠である。そのため本発明の不均質構造薬物放出デバイスでは、表

面のみから分解が進行する表面分解性の高分子材料を用いる。しかし、この表面から分解が進行する親水性高分子ヒドロゲル中に薬物含有ミクロスフィアを分散させて、いわゆる不均質構造化させると、担体である親水性高分子ヒドロゲルの表面からの分解に同期して、薬物の放出が律速に行える。したがって、この親水性高分子ヒドロゲルの表面分解を制御することによって、薬物の放出を制御することができる。

【0009】しかし、本発明の不均質構造薬物放出デバイスにおいては、親水性高分子ヒドロゲルとして、その表面分解が長期間にわたって行なわれるものを選択したり、又はその表面分解を長期間にわたって行なうように制御すると、薬物の放出を長期間にわたって行うことの出来る薬物放出デバイスが得られる。またこの親水性高分子ヒドロゲルとして、その表面分解が或る刺激にตอบสนองして行われるものを選択すると、その刺激にตอบสนองして薬物を放出する薬物放出デバイスが得られる。例えば、炎症においては白血球やマクロファージより活性酸素が一過性に発生し、これが種々の組織障害の原因となっていることは既に知られているが、活性酸素の作用により表面分解性を示す、すなわちヒドロキシルラジカル

の作用により特異的に表面分解性を示す高分子ヒドロゲルを担体に用いると、炎症にตอบสนองして薬物を放出する薬物放出デバイスが得られる。

【0010】本発明で用いる表面から分解する親水性高分子ヒドロゲルは、架橋されたヒアルロン酸、デキストラン及びカルボキシメチルキチン等の水溶性多糖類、並びにポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール等の親水性高分子である。ここで架橋に用いる架橋剤は、例えばポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル等の多官能性グリシジルエーテル、及びトリイソシアナート等の多官能性イソシアナートなどである。これらの親水性高分子ヒドロゲルは、いずれも生体内ではその表面分解が酵素などにより長期間にわたって行われるものであり、またヒドロキシルラジカルにより短期間に特異的に分解するものである。この親水性高分子ヒドロゲルのゲル含水率はいずれも30～99.9%程度、望ましくは50～99.8%である。

【0011】また、親水性高分子ヒドロゲルの表面からの分解により薬物を放出させる際、この薬物放出を量的、時間的に制御するには、薬物放出の応答性、非刺激時の薬物漏出の防止を考慮し、薬物をゲル中に均一溶解させず、薬物を高濃度に含有したドメインを形成させることが望ましい。薬物含有ドメインとしては、生体内に放出された後は速やかに吸収あるいは分解されるものが望ましい。そこで本発明では薬物をミクロスフィア含有の形態にして親水性高分子ヒドロゲル中に分散させる。

【0012】本発明において、親水性高分子ヒドロゲル内に分散させる薬物含有ミクロスフィアは、内部に薬物

を担持する上で必要な親-疎水性、安定性、生体適合性を有する粒子であって、例えば生体内吸収性の高分子ビーズなどが考えられるが、脂溶性薬物ではリピッド・ミクロスフィア等が、また水溶性薬物ではリボソーム等が望ましい。また、親水性高分子ヒドロゲル内に分布したミクロスフィアの大きさ(粒径)は、薬物放出パターンにより異なるが、通常は粒径が0.1 μ m～10mm程度まで、望ましくは1.0 μ m～100 μ m程度である。ミクロスフィア濃度はその粒径にもよるが、1～50%程度、望ましくは5～10%程度である。そして、ミクロスフィアの大きさによって薬物放出パターンを変化させることが可能である。

【0013】本発明において、表面から分解する高分子ヒドロゲルに薬物含有ミクロスフィアを分散させるには、種々の方法が採用できる。ヒアルロン酸、デキストラン、カルボキシメチルキチン等の水溶性多糖類又はポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール等の親水性高分子などを水に溶解して水溶液を調製し、この水溶液中に薬物含有ミクロスフィアを添加し、よく分散させ、次いで前記した如き架橋剤を添加して水溶性高分子を架橋反応させヒドロゲル化させる方法を採用するのが好ましい。

【0014】図1は、本発明の不均質構造薬物放出デバイスにおいて、親水性高分子ヒドロゲルとして、ヒドロキシルラジカルにより特異的に表面分解性を示す親水性高分子ヒドロゲルを用いた場合の不均質構造薬物放出デバイスの作用を説明するための模式図である。1は本発明の不均質構造薬物放出デバイスである。2は、ヒドロキシルラジカルにより特異的に表面分解性を示す親水性高分子ヒドロゲル、2'はその分解物である。3は薬物含有ミクロスフィアである。いま、生体内に炎症が発生すると、白血球やマクロファージより活性酸素が一過性に発生する。この活性酸素が、生体内に投与された不均質構造薬物放出デバイス1の一面4に接触する(図1、a)と、この活性酸素の作用により、不均質構造薬物放出デバイス1を構成する親水性高分子ヒドロゲルが表面から分解する。そして、この分解に伴って薬物含有ミクロスフィアは親水性高分子ヒドロゲルから開放され、放出される(図1、b)。

【0015】このように本発明においては、親水性高分子ヒドロゲルが表面から分解される時に、分散している薬物含有ミクロスフィアが分解と同期して律速に放出される。これは、薬物を単に親水性高分子ヒドロゲル中に溶解あるいは分散させるのではなくミクロスフィアに含有させてゲル中に分散させて不均質デバイス形態にしたためであり、親水性高分子ヒドロゲルの分解時-非分解時に対応した薬物放出性が可能となる。また、本発明の不均質構造薬物放出デバイスを用いることにより、炎症時に発生する活性酸素による細胞障害を消去するとともに、分解と同期して放出されるステロイドホルモンによ

る抗炎症作用を発揮することが期待できる。

【0016】また、従来の生体内分解性薬物放出システムでは、薬物放出性が水溶性、脂溶性と云った薬物溶解性により大きく影響を受けたが、本発明では、薬物をミクロスフィアに含有させてから表面分解性の親水性高分子ヒドロゲルに分散させたので、薬物の溶解性等の薬物特性に影響されずに薬物放出速度を規定することができる。更に、従来では、生体分解性材料の分解機構が加水分解によっており、その速度は材料中への水の浸入速度よりも遅いために、放出前の薬物活性低下が問題となっていたが、薬物をミクロスフィアに含有させてから生体分解性材料に分散させることによって放出されるまで薬物活性を保持しておくことができる。本発明でも、薬物をミクロスフィアに含有させてから表面分解性の親水性高分子ヒドロゲルに分散させたので、ヒドロゲル分解により放出されるまで薬物活性を保持しておくことができる。

【0017】

【実施例】次に参考例、実施例を示し本発明を更に詳しく説明する。

参考例1（親水性高分子ヒドロゲルの製造）

ヒアルロン酸（推定分子量百万程度）1.0gを1規定水酸化ナトリウム水溶液4.5mlに溶解し、アスピレーターにより十分に脱気した。エチレングリコールジグリシジルエーテル0.22gをエタノール0.5mlに溶解し、これをヒアルロン酸溶液とすばやく混合し、厚さ2mmのスペーサー中にすばやく注入した。これを60℃に加熱したオープン中に15分間静置し、架橋反応させた。架橋ゲルは、その後直ちに50%エタノール水溶液に移し、塩酸を滴下して中和した。ゲルはさらに新しいエタノール水溶液で3回置換した。得られたゲルは無色透明であり、その含水率は99.85%であった（HA1）。

【0018】参考例2（親水性高分子ヒドロゲルの製造）

ヒアルロン酸（推定分子量百万程度）1.0gを1規定水酸化ナトリウム水溶液4.5mlに溶解し、アスピレーターにより十分に脱気した。エチレングリコールジグリシジルエーテル0.65gをエタノール0.5mlに溶解し、これをヒアルロン酸溶液とすばやく混合し、厚さ2mmのスペーサー中にすばやく注入した。これを60℃に加熱したオープン中に15分間静置し、架橋反応させた。架橋ゲルはその後直ちに50%エタノール水溶液に移し、塩酸を滴下して中和した。ゲルは更に新しいエタノール水溶液で3回置換した。得られたゲルは無色透明であり、その含水率は99.48%であった（HA3）。

【0019】参考例3（親水性高分子ヒドロゲルの製造）

ヒアロン酸（推定分子量百万程度）1.0gを1規定水

酸化ナトリウム水溶液5.0mlに溶解し、アスピレーターにより十分に脱気した。ポリグリセロールポリグリシジルエーテルをヒアルロン酸溶液とすばやく混合し脱気した後、厚さ2mmのスペーサー中にすばやく注入した。これを60℃に加熱したオープン中に15分間静置し、架橋反応させた。架橋ゲルはその後直ちに50%エタノール水溶液に移し、塩酸を滴下して中和した。ゲルは更に新しいエタノール水溶液で3回置換した。得られたゲルは淡白色であり、その含水率は99.54%であった（HA9）。

【0020】参考例4（親水性高分子ヒドロゲルの製造）

デキストラン（推定分子量20万程度）4.0gを1規定水酸化ナトリウム水溶液18.0mlに溶解し、アスピレーターにより十分に脱気した。エチレングリコールジグリシジルエーテル1.92gをエタノール2.0mlに溶解し、これをデキストラン溶液とすばやく混合、厚さ2mmのスペーサー中にすばやく注入した。これを60℃に加熱したオープン中に15分間静置し、架橋反応させた。架橋ゲルはその後直ちに50%エタノール水溶液に移し、塩酸を滴下して中和した。ゲルはさらに新しいエタノール水溶液で3回置換した。得られたゲルはさらに新しいエタノール水溶液で3回置換した。得られたゲルは無色半透明であり、その含水率は85.40%であった（DE1）。

【0021】実施例

ヒアルロン酸（推定分子量百万程度）0.45gを0.5規定水酸化ナトリウム水溶液2.25mlに溶解し、アスピレーターにより十分に脱気した。これにリビッド・ミクロスフィアとして静注用リビッド製剤（大塚製薬、商品名イントラリビッド、濃度20重量%）400μlを添加し、十分混合した。更にポリグリセロールポリグリシジルエーテル0.61gを添加してすばやく混合し脱気した後、厚さ2mmのスペーサー中にすばやく注入した。これを60℃に加熱したオープン中に15分間静置し、架橋反応させた。架橋ゲルはその後直ちに50%エタノール水溶液に移し、塩酸を滴下して中和した。ゲルは更に新しいエタノール水溶液で3回置換した。得られたゲルは淡白色であり、その含水率は99.69%であった（HA10）。

【0022】（親水性高分子ヒドロゲル及び本発明製品の物性試験）

1. 上記参考例1、2で得た親水性高分子ヒドロゲル（HA1、HA3）を、それぞれ7×7×7mmの大きさの立方体に切断して試料を作成した。このそれぞれを5mMのFeSO₄水溶液に2日間浸漬し、次いで50μM及び500μMのH₂O₂水溶液100ml中にそれぞれ入れてスターラーで攪拌し、ゲル重量あるいは溶液中のゲル分解量を重量測定及び液体クロマトグラフィーによって経時的に解析した。親水性高分子ヒドロゲルは

数分から数十時間の間に分解し、図2及び図3から分かるように、その分解はいずれも表面分解を仮定したときの速度式と一致していた。またこの分解速度は、速度式を基に $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{ cm/sec}$ 程度と計算された(表1参照)。これらの親水性高分子ヒドロゲルはFe*

*SO₄水溶液で前処理しない場合には分解しないことより、この親水性高分子ヒドロゲルはヒドロキシルラジカルにより表面分解していたこと分かる。

【0023】

【表1】

コード	重量(g)	H ₂ O ₂ 濃度(μM)	Fe ²⁺ 濃度(mM)	分解量(%)	分解時間(分)	分解速度(cm/sec)
HA1	0.53	50	5.0	100	50	1.4×10^{-4}
HA1	0.32	500	5.0	100	7	8.1×10^{-4}
HA3	0.37	50	5.0	100	180	3.3×10^{-5}
HA3	0.33	500	5.0	100	45	1.3×10^{-4}

【0024】2. 上記参考例2で得た親水性高分子ヒドロゲル(HA3)を、20×20×6mmの大きさに切断し3個の試料を作成した。それぞれ5mMのFeSO₄水溶液に2日間浸漬した。このうちの1個の試料を、まず精製水100mlに3分間浸漬し、次いで1mMのH₂O₂水溶液100mlに3分間浸漬する操作を何回か繰返し、この間のゲルの重量変化を測定した。他の2個の試料についても、1mMのH₂O₂水溶液に代えてそれ

※0×1.8mmの大きさに切断して試料を作成した。これらの試料を、それぞれ所定の濃度の牛乳丸ヒアルロニダーゼの0.14Mリン酸緩衝液(pH7.4)中に入れ37℃でスターラーで攪拌し、それぞれのゲル重量変化を経時的に解析した。その結果を表2に示す。ゲルは数時間から数十日間かけて分解し、その分解が表面分解であることが確認でき、その分解速度は $10^{-8} \sim 10^{-6} \text{ cm/sec}$ と計算された。また、同様な条件下では未架橋のヒアルロン酸は数分以内に分解することも確認され、ヒアルロン酸架橋ゲル(HA)がヒアルロニダーゼに対して高い耐性を有することが示された。更に、HA3とHA10のヒアルロニダーゼ分解性を比較すると同様な条件下でHA10の分解速度が小さく、このことから同様な含水率、同様なヒアルロン酸量の架橋ゲルであっても架橋剤の化学構造によりゲルの架橋構造を制御することで生体内でのヒアルロニダーゼ耐性を向上させることが可能であることが分かった。

【0025】3. 上記参考例2で得た親水性高分子ヒドロゲル(HA3)を7×7×7mmの大きさに切断し、また上記実施例で得た本発明品(HA10)を20×1※

【0026】

【表2】

コード	形状	重量(g)	ヒアルロニダーゼ濃度		分解量(%)	分解時間(時間)	分解速度(cm/sec)
			unit/g	unit/ml			
HA3	立方体	0.064	4.0×10^4	0.13	100	934	5.98×10^{-8}
HA3	立方体	0.060	8.0×10^4	0.25	100	432	1.26×10^{-7}
HA3	立方体	0.023	4.0×10^5	0.48	100	20	1.97×10^{-6}
HA3	立方体	0.179	1.6×10^5	1.5	100	25	3.13×10^{-6}
HA3	立方体	0.180	1.6×10^6	15	100	11	7.13×10^{-6}
HA10	平板	0.687	7.3×10^4	2.4	100	23	3.14×10^{-6}
HA10	平板	0.661	7.3×10^5	23	100	8.5	8.50×10^{-6}
HA10	平板	0.616	7.2×10^6	213	100	4.0	9.03×10^{-6}
HA	-	0.005	2.1×10^4	21	100	10-15分	-
HA	-	0.005	4.1×10^4	41	100	2-3分	-
HA	-	0.010	2.5×10^5	245	100	2分	-

【0027】4. 上記参考例4で得た親水性高分子ヒドロゲル(DE1)を7×7×7mmの大きさの立方体に切断し、所定の濃度のデキストラナーゼ、0.14Mリン酸緩衝液(pH7.4)中に入れて37℃でスターラーで攪拌し、ゲル重量変化を経時的に解析した。架橋ゲルはデキストラナーゼ濃度によって数日から数十日間か

けて分解した。このデキストラン架橋ゲル分解の結果を図5に示す。この結果は、分解が表面分解性であることを仮定したときの理論式とよく一致し、このことからデキストラン架橋ゲルの表面分解性が確認された。図6はこれを示したものである。ここでの分解速度はデキストラナーゼ濃度が1.5および15unit/mlにおい

て、それぞれ 2.6×10^{-8} および $8.8 \times 10^{-8} \text{ cm} / \text{sec}$ と計算された。また、同様な条件下では未架橋のデキストランは短時間内に分解することも確認され、デキストラン架橋ゲルがデキストラナーゼに対して高い耐性を有することが示された。このことから、デキストラン架橋ゲルは生体内で長期間にわたって表面から分解する高分子ヒドロゲルであり、ミクロスフィア含有不均質デバイスとして有用であることが分かる。

【0028】5. 上記実施例でえた本発明製品(HA10)を $20 \times 10 \times 1.8 \text{ mm}$ の大きさの平板状に切断し、所定の濃度(2.4 u/ml 、 2.3 u/ml)の牛乳丸ヒアルロニダーゼの 0.14 M リン酸緩衝液(pH7.4)の中に入れて 37°C でスターラーで攪拌し、ゲル分解性及びその時のミクロスフィア放出性をそれぞれゲルの重量変化および溶液濁度測定により経時的に解析した。図7に示すように、ゲルはヒアルロニダーゼ濃度によって数時間から数十時間かけて一定速度で分解し、また図8に示すようにその時のミクロスフィア放出も分解に同期して一定速度で行われた。このことは、本発明品の中のミクロスフィアがゲルの表面分解律速で放出されていたことを示している。

【0029】6. 上記参考例2で得た親水性高分子ヒドロゲル(HA3)を $7 \times 7 \times 7 \text{ mm}$ の大きさの立方体に切断し、これをウサギ貧血小板血漿中に入れて 37°C でスターラーで攪拌し、ゲル重量変化を経時的に解析した。ゲルは浸漬直後(遅くとも1時間後まで)に約10%の重量減少を示したが、それ以後160時間後まで重量は変化しなかった。ヒアルロン酸架橋ゲルは電解質ゲルであるためイオン強度によって収縮するが、この場合の重量減少もそのためと考えられる。したがって、このヒアルロン酸架橋ゲルは血漿成分に対し高い耐性を有していることが分かる。

【0030】7. 上記参考例2、3で得た親水性高分子ヒドロゲル(HA3、HA9)を $20 \times 10 \times 2 \text{ mm}$ の大きさに切断し、 120°C 、60分間湿式滅菌し、それぞれについてゲル重量測定及びカルバゾール法によるヒアルロン酸定量を行った。HA3では、上記の滅菌により重量増加とヒアルロン酸量の減少が認められ、約20%程度のヒアルロン酸の分解が示されたのに対し、HA10では重量、ヒアルロン酸量ともに滅菌前と有意な差は認められなかった。このことは、含水率、ヒアルロン酸量が同じ架橋ゲルであっても、架橋に用いた架橋剤の種類によって滅菌時の挙動が異なることを示している。

【0031】8. 上記参考例3で得た親水性高分子ヒドロゲル(HA9)を健康ラット背部皮下へ埋植し、生体内での安定性を検討した。ペントバルビタール腹腔内注射による麻酔下にウィスター系雄ラット(5週令)背部を切開し、ここに $20 \times 10 \times 1.8 \text{ mm}$ の架橋ゲル(HA10)を挿入した後、直ちに切開部位を3号絹糸で縫合した。挿入ゲルは特に固定していないが、切開縫

合部位へゲルが移動してこないように、切開部位とゲルとの間の結合組織を5号ナイロン糸で2ヵ所縫合した後、切開部位を縫合した。埋植一定期間後にラットを大量のペントバルビタール腹腔内注射により安楽死させた後、埋植ゲルを皮下より摘出し、ただちにカルバゾール法により残存ゲル量を定量した。また、一定期間後に埋植部位に隣接した皮膚を外科的に切開して手術侵襲による創傷を負荷して炎症を惹起させ、一週間後に皮下より摘出して、同様に残存ゲル量を定量した。

【0032】ヒアルロン酸架橋ゲルは、術後1週間程度でその約20%が分解したが、その後は長期間にわたって比較的安定であり、いずれもその70%程度が残存していた。いずれの場合にも、ゲル埋植周囲の結合組織への影響は肉眼所見では全く認められなかった。またラットに創傷を負荷することにより、埋植ゲルは更に約20%が分解した(図9)。このことから、架橋ヒアルロン酸ゲルは埋植直後には背部切開部位の創傷治癒にตอบสนองして約20%程度が分解し、外部からの炎症惹起により更に約20%程度が分解していたことが確認された。以上より、このヒアルロン酸架橋ゲルは健康時には極めて安定で長期間にわたって分解するものの、炎症時には発生するヒドロキシラジカルにただちにตอบสนองして分解されるものと考えられる。

【0033】

【発明の効果】本発明の不均質構造薬物放出デバイスは、表面から分解する親水性高分子ヒドロゲルを担体とし、この担体中に薬物含有ミクロスフィアを分散させ不均質構造としたので、この親水性高分子ヒドロゲルの表面からの分解に同期して、薬物の放出が律速に行える。したがって、この親水性高分子ヒドロゲルの表面分解を制御することによって、薬物の放出を制御することができる。すなわち親水性高分子ヒドロゲルとして、その表面分解が長期間にわたって行なわれるものを選択したり、又はその表面分解を長期間にわたって行なうように制御すると、薬物の放出を長期間にわたって行うことの出来る薬物放出デバイスが得られる。またその表面分解が或る刺激例えば、炎症において一過性に発生するヒドロキシラジカル作用により特異的に表面分解性を示す高分子ヒドロゲルを担体に用いると、炎症にตอบสนองして薬物を放出する薬物放出デバイスが得られる。

【0034】したがって、本発明の不均質構造薬物放出デバイスは、薬物の放出を長期間にわたって行うことができ、また薬物の放出量を炎症等の症状の程度にตอบสนองして制御できる。更に血漿成分に対し高い耐性を有し、生体内安定性が良く、長期埋植可能であり生理活性薬物の活性を放出時まで高く維持することができると共に、生体シグナル発生時-非発生時における薬物放出性をゲルの制限的表面分解に対応してON-OFF制御することができる。更に高分子ヒドロゲルの分解による薬物放出量をゲルの表面積により規制できるから、薬物放出量を

(7)

特開平5-229934

11

表面積の関数として分解初期から末期まで予測できる。
 このように本発明の不均質構造薬物放出デバイスは極めて有用なものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の不均質構造薬物放出デバイスの作用を示す模型図

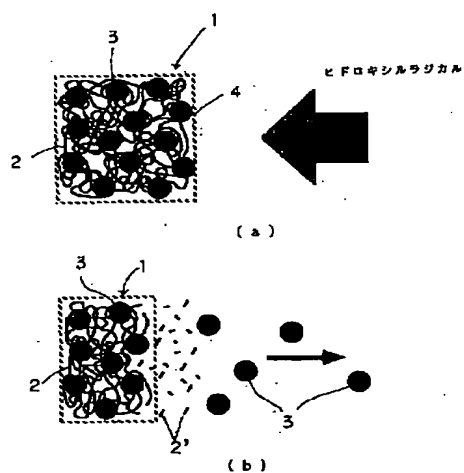
【図2】 ヒドロキシルラジカルによるヒアルロン酸架橋ゲルの分解性を示すグラフ

【図3】 ヒドロキシルラジカルによるヒアルロン酸架橋ゲルの分解速度を示すグラフ

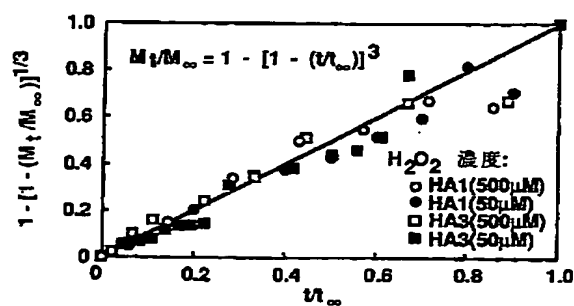
【図4】 ヒアルロン酸架橋ゲルのヒドロキシルラジカル応答性表面分解性を示すグラフ

【図5】 デキストラナーゼによるデキストラン架橋ゲル

【図1】



【図3】



12

の分解性を示すグラフ

【図6】 デキストラナーゼによるデキストラン架橋ゲルの分解速度を示すグラフ

【図7】 ヒアルロニダーゼによるヒアルロン酸架橋ゲルの表面分解性を示すグラフ

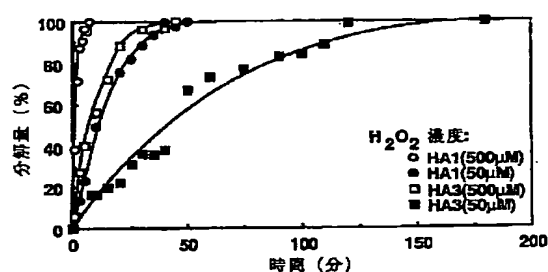
【図8】 ヒアルロン酸架橋ゲルの表面分解律速なミクロスフィア放出挙動を示すグラフ

【図9】 ラット埋植ヒアルロン酸架橋ゲルの生体内分解性とその炎症応答性を示すグラフ

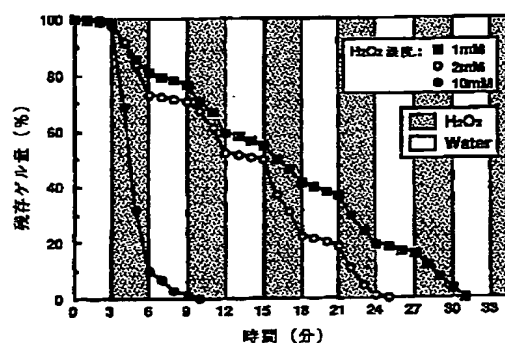
10 【符号の説明】

- 1 不均質構造薬物放出デバイス
- 2 親水性高分子ヒドロゲル
- 3 薬物含有ミクロスフィア

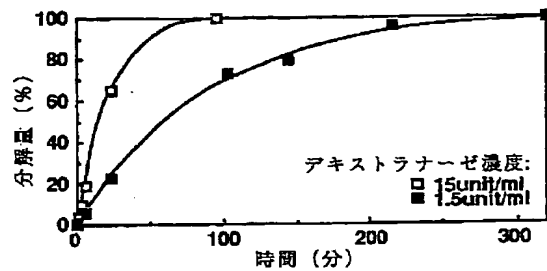
【図2】



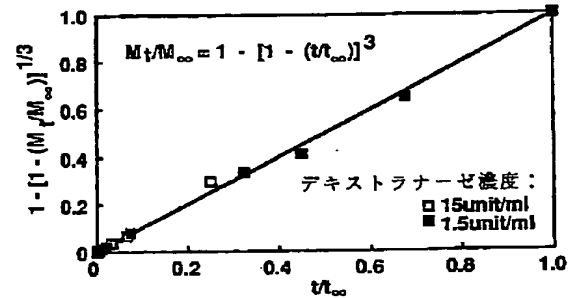
【図4】



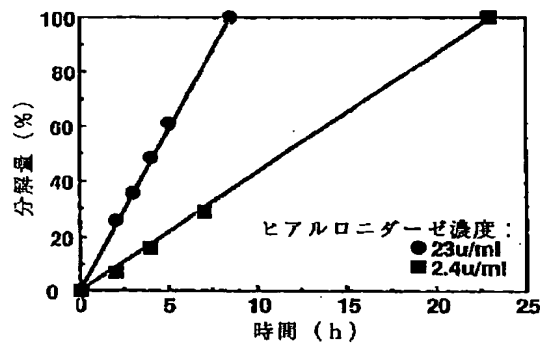
【図5】



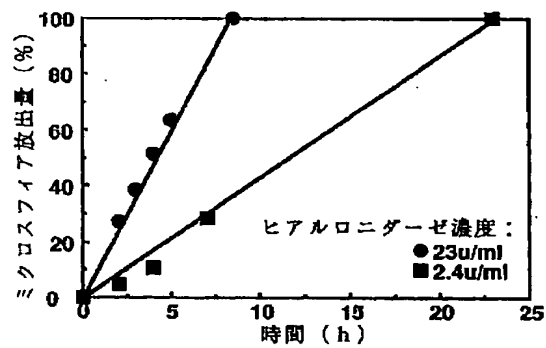
【図6】



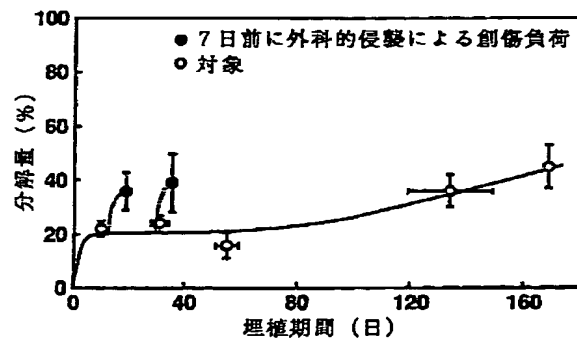
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 6 1 K 47/32

47/34

47/36

識別記号

弁内整理番号

F I

技術表示箇所

F 7433-4C

C 7433-4C

F 7433-4C

C 7433-4C

F 7433-4C